

PTO 02-2072

CY=JP DATE=19910327 KIND=A
PN=03-072433

EFFERVESCENT AEROSOL PREPARATIONS
[Awajo Eazoru Seizai]

Akira Nakagawa, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D. C. April 2002

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY (10) : JP

DOCUMENT NUMBER (11) : 03072433

DOCUMENT KIND (12) : A

(13) : PUBLISHED UNEXAMINED APPLICATION
(Kokai)

PUBLICATION DATE (43) : 19910327

PUBLICATION DATE (45) :

APPLICATION NUMBER (21) : 02112500

APPLICATION DATE (22) : 19900426

ADDITION TO (61) :

INTERNATIONAL CLASSIFICATION (51) : A61K 45/00, 9/12, 31/19, 31/405

DOMESTIC CLASSIFICATION (52) :

PRIORITY COUNTRY (33) :

PRIORITY NUMBER (31) :

PRIORITY DATE (32) :

INVENTORS (72) : NAKAGAWA, AKIRA; MIYATA SATORU;
MASUDA, KENJI

APPLICANT (71) : HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.,
INC.

TITLE (54) : EFFERVESCENT AEROSOL
PREPARATIONS

FOREIGN TITLE [54A] : Awajo Eazoru Seizai

SPECIFICATION

1. Title

Effervescent Aerosol Preparations

2. Claims

1. Effervescent aerosol preparations that contain an acidic nonsteroidal anti-inflammatory analgesic compound as the active ingredient.
2. Effervescent aerosol preparations comprised of 0.2 to 5 weight % of an acidic nonsteroidal anti-inflammatory analgesic compound, 1 to 20 weight % of an absorption accelerator, 0.3 to 10 weight % of a surfactant, 0.01 to 5 weight % of a pH regulator, 10 to 50 weight % of refined water, and 10 to 50 weight % of a propellant.
3. Effervescent aerosol preparations as stated in Claim 1 or 2, wherein the acidic nonsteroidal anti-inflammatory analgesic compound is ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, pranoprofen, sulprofen, felbinac, dichlofenac, vilprofen, slindac, mioprofen, tiaprofen, protizinic acid, fenbufen, loxoprofen, ketorolac, bermoprofen, nabmetone, or a derivative thereof.
4. Effervescent aerosol preparations as stated in Claim 2, wherein the absorption accelerator is one selected from crotamiton, benzyl alcohol, glycol salicylate, peppermint oil, alcohol esters of C₄₋₁[illegible] monocarboxylic acids, and higher alcohols in liquid form.

3. Detailed Description of the Invention

(1) Industrial Field of Application

The present invention pertains to effervescent aerosol preparations that contain acidic nonsteroidal anti-inflammatory analgesic compounds as the active ingredient. More specifically, it pertains to effervescent aerosol preparations that contain acidic nonsteroidal anti-inflammatory analgesic compounds as the active ingredient, thus rendering themselves useful as therapeutic drugs for orthopedic disorders, including myalgia, low back pains, arthralgia, etc.

(2) Prior Art

As a typical example of prior-art aerosol preparations containing acidic anti-inflammatory analgesic compounds as active ingredients, an indomethacin-containing aerosol preparation disclosed in Japanese Patent Published Unexamined Application No. 61-83117 is known. This is prepared by incorporating indomethacin in a known aerosol preparation. In Published Unexamined Application No. 61-266428, the present inventors proposed an aerosol preparation containing a nonsteroidal anti-inflammatory analgesic compound. This was a cracking-type effervescent aerosol preparation and was an invention that was completely different from the present invention's effervescent aerosol preparation.

(3) Problems that the Invention Intends to Solve

Because acidic anti-inflammatory analgesic compounds generally have strong anti-inflammatory effects and do not cause serious side effects, they are widely used in the orthopedic field in various preparation forms, such as oral drugs, external remedies, etc. However, when formed into aerosol preparations, acidic anti-inflammatory analgesic compounds irritate the mucous membrane of the nostril and sometimes trigger sneezing or asthma in extreme cases, thus posing a problem in this type of formulation. Therefore, the objective of the present invention is to provide acidic anti-inflammatory analgesic compounds that do not irritate the mucous membrane of the nostril.

(4) Means of Solving the Problem

In view of this situation, the present inventors researched extensively and learned that the aforesaid problem could be solved by incorporating an acidic anti-inflammatory analgesic compound in an effervescent aerosol preparation. Thus, the present invention pertains to an external-use, anti-inflammatory, analgesic, effervescent aerosol preparation that is prepared by combining a propellant with an undiluted solution comprised of an acidic anti-inflammatory analgesic compound, surfactant, absorption accelerator, and refined water.

The following will explain the present invention in detail.

Some examples of the acidic anti-inflammatory analgesic compound employed in the present invention include ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, pranoprofen, sulprofen, felbinac, dichlofenac, vilprofen, slindac, miroprofen, tiaprofen, protizinic acid, fenbufen, loxoprofen, ketorolac, bermoprofen, nabmetone, and ester derivatives thereof. These are used in the range of 0.2 to 5 % by weight, preferably 0.3 to 4 % by weight, according to the effective dosage of each compound. In addition to these active ingredients, the present invention may incorporate topical stimulants, such as menthol, camphor, peppermint oil, nonyl acid vanillylamide, capsaicin, etc., as adjuvants.

Some examples of the absorption accelerator include crotamiton, benzyl alcohol, glycol salicylate, peppermint oil, alcohol esters of C₄₋₁[illegible] monocarboxylic acids, such as diisopropyl adipate, diethyl sebacate, diisopropyl sebacate, isopropyl myristate, and isopropyl palmitate, and higher alcohols in liquid form, such as oleyl alcohol, 2-octyl dodecanol, 2-hexyl decanol, etc. These absorption accelerators are used in an amount of 1 to 20 weight %, preferably 2 to 10 weight %, singly or in combination of two kinds or more. The surfactant employed here may be either ionic or nonionic, but nonionic surfactants are preferable. Some examples of these surfactants include sorbitan fatty acid ester, glycerin fatty acid ester, polyglycerin fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitol fatty acid ester, polyoxyethylene

glycol fatty acid ester, polyoxyethylene hardened caster oil, polyoxyethylene alkylether, polyoxyethylene polyoxypropylene alkylether, polyoxyethylene phenylether, higher alcohol phosphoric acid ester, etc. These surfactants are used singly or in combination of two kinds or more in an amount of 0.3 to 10 weight %, preferably 0.5 to 5 weight %, better yet, 1 to 4 weight %. For the purpose of aiding the emulsification of these surfactants, emulsification aids may be added. Some examples of these emulsification aids include higher alcohols, such as cetanol, stearyl alcohol, cetostearyl alcohol, cholesterol, behenyl alcohol, etc., as well as lecithin, saponin, etc. Some examples of the pH regulator include inorganic bases, such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, aqueous ammonia, etc., and organic bases, such as diethanol amine, diisopropanol amine, triisopropanol amine, triethanol amine, etc. These pH regulators are used in an amount that is in the range of 0.01 to 5 weight % and that will set the pH of the preparation to 4 to 9, preferably 5 to 8. In addition, preservatives may also be incorporated as necessary. As the preservatives, commonly used preservatives, such as parabenes (e.g., methyl parabene, ethyl parabene, propyl parabene, etc.) and phenols (e.g., isopropyl methyl phenol, thymol, etc.) are incorporated in an appropriate amount.

Other additives that may be incorporated include powders, such as talc, silicon powder, nylon powder, etc., for the purpose of improving in-use sensory experience; humectants, such as propylene glycol, 1,3-

butylene glycol, 3-methyl-1,3-butane diol, etc.; ethanol; isopropanol; etc. Employed as the propellant here are propellants commonly used for aerosol preparations, including liquefied natural gas; n-pentane; isopentane; CFCs, such as CFC-11, CFC-12, CFC-142, CFC-123, CFC-134a, CFC-124, CFC-132b, CFC-133a, etc.; dimethyl ether; carbon dioxide; etc. These propellants are incorporated in an amount that is in the range of 10 to 50 % by weight and that sets the pressure of the resulting preparation to 1 to 8 kg/cm².

The following explains the production method of the effervescent aerosol preparations of the present invention.

To produce the aerosol preparations of the present invention, first, an absorption accelerator is added to the active ingredient and dissolved and dispersed, to which a surfactant, pH regulator, refined water, and other additives are added. Thereafter, a valve was installed to seal the container, and a propellant was pressured into it, thus obtaining the preparation. The aforesaid production method is simply an example, and the preparations can be produced even if the sequence of the production processes is changed.

The following explains the present invention in further detail by presenting some working examples.

Working Example 1

Two grams of ketoprofen was added to 3 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 1 g of 1,3-butylene glycol, 1 g of cholesterol, 2 g of polyoxyethylene (20)

polyoxypropylene (8) cetylether, 0.1 g of diisopropanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was subsequently pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 2

One gram of ketoprofen was added to 5 g of diethyl sebacate and 0.5 g of peppermint oil and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of 1,3-butylene glycol, 1 g of cetostearyl alcohol, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetylether, 0.1 g of triethanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was subsequently pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 3

Two grams of ketoprofen and 2 g of 1-menthol were added to 5 g of diisopropyl adipate and 0.5 g of peppermint oil and heated to 70° C to dissolve them. To this solution were added 2 g of 1,3-butylene glycol, 1 g of cholesterol, 1 g of talc, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetylether, 0.2 g of diisopropanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it,

and 17.6 g of liquefied petroleum gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 4

Two grams of felbinac and 2 g of 1-menthol were added to 2 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve them. To this solution were added 2 g of propylene glycol, 1 g of cholesterol, 1 g of talc, 5 g of ethanol, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetyl ether, 1.0 g of diisopropanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 5

Two grams of ketoprofen was added to 2 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of propylene glycol, 1 g of cholesterol, 2 g of squalane, 1 g of talc, 2 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetyl ether, 0.2 g of diisopropanol amine, 0.1 g of methyl parabene, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas/dimethylether (70/30 weight %) was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 6

One gram of ketoprofen was added to 2 g of oleyl alcohol and 5 g of diethyl sebacate and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of propylene glycol, 1g of cholesterol, 0.1 % of carboxyvinyl polymer, 1 g of talc, 5 g of ethanol, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetylether, 1 g of polyoxyethylene (23) cetylether, 0.2 g of diisopropanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 7

Two grams of ketoprofen was added to 2 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of propylene glycol, 1 g of cholesterol, 0.1 % of carboxyvinyl polymer, 1 g of talc, 5 g of ethanol, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetylether, 1 g of monododecyl phosphate, 1.2 g of diisopropanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 8

One gram of indomethacin was added to 3 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of 1,3-butylene glycol, 1 g of cholesterol, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetylether, 0.08 g of triethanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 9

One gram of loxoprofen was added to 3 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of 1,3-butylene glycol, 1 g of cholesterol, 1 g of polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8) cetylether, 0.08 g of triethanol amine, and 60 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 17.6 g of liquefied petroleum gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Working Example 10

Two grams of ketoprofen was added to 1 g of crotamiton and heated to 70° C to dissolve it. To this solution were added 2 g of 1,3-butylene glycol, 2 g of oleyl alcohol, 0.1 g of cholesterol, 3 g of

polyoxyethylene (10) octylphenylether, and 49.9 g of refined water, thus emulsifying the solution. This was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 23.3 g of liquefied natural gas was pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Comparative Example 1

In a solution mixture comprised of 3 g of diisopropyl adipate, 5 g of polyethylene glycol monolaurate, 10 g of ethanol, 10 g of ethanol, 10 g of isopropanol, and 5 g of macrogol 400 was dissolved 0.75 g of indomethacin, and 0.1 g of dibutyl hydroxytoluene was subsequently added and dissolved in the solution. Thereafter, 23 g of refined water in which 0.2 g of diisopropanol amine was dissolved was added and mixed to the solution. Next, this was placed in a pressure-proof container, to which a valve was attached to seal it, and 10 g of liquefied petroleum gas and 15 g of dimethylether were pressured into it, thereby obtaining an anti-inflammatory analgesic effervescent aerosol preparation.

Test Example 1

The aerosol preparations of Working Example 1 and Comparative Example 1 were examined for their irritation to the mucous membrane of the nostril.

Twenty healthy adult males sprayed the aerosol preparations of Working Example 1 and Comparative Example 1 on the upper arm, at which point the irritation to the mucous membrane of the nostril was

examined. The results are shown in Table 1.

TABLE 1 TESTS ON MUCOUS IRRIGATION BY AEROSOL PREPARATIONS

	No. of subjects who complained membrane irritation
Aerosol preparation of Working Example 1	None
Aerosol preparation of Comparative Example 1	15

As is evident from the results shown in Table 1, the aerosol preparation of the present invention did not irritate the mucous membrane of the nostril because the content did not scatter, unlike the aerosol preparation of Comparative Example 1.

(5) Effects of the Invention

Effervescent aerosol preparations that contain acidic anti-inflammatory analgesic compounds as the active ingredient obtained according to the present invention are excellent in respect to safety because they become fine foams and do not scatter when they are sprayed and, consequently, do not irritate the mucous membrane of the nostril. Furthermore, because they contain absorption accelerators, the transdermal absorption of the medications is excellent, and thus they have excellent medicinal effects. Furthermore, they are not sticky, and their foams quickly dissipate, giving good in-use sensory experience. Thus, they are suitable as preparations for the orthopedic field.

From the above, it can be said that the effervescent aerosol preparations of the present invention are industrially useful as therapeutic medication for inflammatory disorders, such as myalgia,

low back pains, arthralgia, contusions, sprains, tendovaginitis, etc.

FOAMY AEROSOL PREPARATION

Patent Number: JP3072433
Publication date: 1991-03-27
Inventor(s): NAKAGAWA AKIRA; others: 02
Applicant(s): HISAMITSU PHARMACEUT CO INC
Requested Patent: JP3072433
Application Number: JP19900112500 19900426
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K45/00 ; A61K9/12 ; A61K31/19 ; A61K31/405
EC Classification:
Equivalents: JP7112984B

Abstract

PURPOSE: To provide a highly safe foamy aerosol preparation exhibiting an excellent drug activity, producing a fine foam when sprayed and not having any irritation against the mucous membrane of nose cavity by compounding an acidic non-steroid antiphlogistic analgesic compound as an active ingredient, an absorption accelerating agent, etc., and further a propellant.

CONSTITUTION: 0.2-5wt.% of an acidic non-steroid antiphlogistic analgesic compound such as ibuprofen, indomethacin or ketoprofen as an active ingredient, 1-20wt.% of an absorption-accelerating agent such as crotamiton or peppermint oil, 0.3-10wt.% of a surfactant such as polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (8), 0.01-5wt.% of a pH-adjusting agent such as diisopropanolamine and 10-50wt% of purified water are charged to a pressure container. The container is equipped with a valve, hermetically sealed and subsequently press-filled with 10-50wt.% of a propellant such as liquid petroleum gas to provide the objective foamy aerosol preparation. The preparation has the good percutaneous absorbability of the active ingredient, an excellent drug effect, no tackiness, a rapidly foam-breaking property and a good touch and useful in an orthopedic surgery region.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-72433

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 45/00
9/12
31/19
31/405識別記号 ABE L AAH
府内整理番号 9051-4C
7624-4C
7252-4C
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全5頁)

⑮ 発明の名称 泡状エアゾール製剤

⑯ 特願 平2-112500

⑯ 出願 平2(1990)4月26日

優先権主張 ⑯ 平1(1989)4月28日 ⑯ 日本 (JP) ⑯ 特願 平1-111650

⑰ 発明者 中川 晃 佐賀県鳥栖市藤木町970-11

⑰ 発明者 宮田 悟 佐賀県鳥栖市西田町103番地

⑰ 発明者 益田 慎治 佐賀県鳥栖市東町2丁目907

⑰ 出願人 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

PTO 2002-2072

S.T.I.C. Translations Branch

明細書

1. 発明の名称

泡状エアゾール製剤

2. 特許請求の範囲

1) 酸性の非ステロイド系消炎鎮痛化合物を有効成分として含有する泡状エアゾール製剤。

2) 酸性の非ステロイド系消炎鎮痛化合物 0.2 ~ 5 重量%、吸収促進剤 1 ~ 20 重量%、界面活性剤 0.3 ~ 1.0 重量%、pH調節剤 0.01 ~ 5 重量%、精製水 1.0 ~ 5.0 重量%、噴射剤 1.0 ~ 5.0 重量%からなる泡状エアゾール製剤。

3) 酸性の非ステロイド系消炎鎮痛化合物がイブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、スルプロフェン、フェルビナク、ジクロフェナック、ビルプロフェン、スリンダック、ミロプロフェン、チアプロフ

エン、プロチジン酸、フェンブフェン、ロキソプロフェン、ケトロラック、ベルモプロフェン、ナブメトン及びその誘導体である請求項1又は請求項2記載の泡状エアゾール製剤。

4) 吸収促進剤がクロタミトン、ベンジルアルコール、サリチル酸グリコール、ハッカ油、炭素数 C₁ ~ C₁₀ のモノカルボン酸のアルコールエステル、液状高級アルコールである請求項2記載の泡状エアゾール製剤。

3. 発明の詳細な説明

(1) 産業上の利用分野

本発明は有効成分として酸性の非ステロイド系の消炎鎮痛化合物を含有する泡状エアゾール製剤に関するものである。更に詳しくは、酸性の非ステロイド系消炎鎮痛化合物を有効成分として含有し、筋肉痛、腰痛、関節痛等、整形外科領域疾患の治療薬として有用な泡状エアゾール製剤に関するものである。

(2) 従来の技術

これまで酸性の消炎鎮痛化合物を有効成分として含有するエアゾール製剤の先行技術としては、特開昭61-83117にインドメタシンを含有するエアゾール製剤が公知である。これはインドメタシンを従来公知のエアゾール製剤に配合したものである。また特開昭61-266428に本発明者らは、非ステロイド系消炎鎮痛化合物を含有するエアゾール製剤を出願した。これはクラッキングタイプの泡状エアゾール製剤であり、本発明の泡状エアゾール製剤とは全く別の発明である。

(3) 発明が解決しようとする問題点

一般に、酸性の消炎鎮痛化合物は抗炎症作用が強く、重篤な副作用がないため、整形外科領域で経口剤或は外用剤等多くの剤形で汎用されている。しかし、エアゾール製剤にした場合、酸性の消炎鎮痛化合物は鼻粘膜を刺激するため、くしゃみを起こしたり、ひどい場合は喘息を引き起こす場合があり製剤的に問題があった。従って、本発明の

目的は、鼻腔粘膜を刺激しない、酸性の消炎鎮痛化合物配合エアゾール製剤を製造することである。

(4) 問題を解決するための手段

本発明者等はこのような状況に鑑み、鋭意研究を行った結果、酸性の消炎鎮痛化合物を泡状のエアゾール製剤に配合することによって上記問題点を解決することができることを見い出した。即ち、本発明は、酸性の消炎鎮痛化合物、界面活性剤、吸収促進剤、及び精製水からなる原液に、噴射剤を配合したことを特徴とする外用消炎鎮痛泡状エアゾール製剤に関するものである。

以下に本発明について更に詳細に説明する。

本発明に使用される酸性の消炎鎮痛化合物としては例え、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナブロキセン、プラノプロフェン、スルプロフェン、フェルビナク、ジクロロフェナック、ビルプロフェン、スリングダック、ミロプロフェン、チアプロフェン、プロチジン酸、フェンブフェン、ロキソプロフェ

ン、ケトロラック、ペルモプロフェン、ナブメトシン及びそのエステル誘導体等が挙げられる。これらはそれぞれの有効量に合わせて0.2～5重量%の範囲で、好ましくは0.3～4重量%が配合される。またこれらの有効成分に加え、佐薬としてメントール、カンフル、ハッカ油、ノニル酸ワニリルアミド、カブサイシン等の局所刺激剤を配合することができる。

吸収促進剤としては、クロタミトン、ベンジルアルコール、サリチル酸グリコール、ハッカ油、炭素数C₁～C₁₈のモノカルボン酸のアルコールエステル例えば、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、バルミチン酸イソブロピル、液状高級アルコール例えば、オレイルアルコール、2-オクチルドデカノール、2-ヘキシルデカノール等が挙げられる。これらの吸収促進剤は1～20重量%、好ましくは2～10重量%、1種または2種以上の組み合わせで配合される。界面活性剤としてはイオン性、非イオン性い

ずれも使用できるが、非イオン性の界面活性剤が特に好ましい。これらの界面活性剤の例としては、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンフェニルエーテル、高級アルコールリン酸エステル等が挙げられる。これらの界面活性剤は1種または2種以上の組み合わせで0.3～10重量%、好ましくは0.5～5重量%、またより好ましくは1～4重量%が配合される。また、これらの界面活性剤の乳化を助ける目的で乳化補助剤を配合することができる。これらの乳化補助剤の例としては、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、コレステロール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール及びレシチン、

サボニン等が挙げられる。pH調節剤としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、アンモニア水等の無機塩基、ジエタノールアミン、ジイソブロバノールアミン、トリイソブロバノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が挙げられる。これらのpH調節剤は0.01~5重量%、製剤のpHが4~9、好ましくは5~8となる量が配合される。また、必要に応じ防腐剤が配合される。防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン等のパラベン類、イソブロピルメチルフェノール、チモール等のフェノール類等の通常用いられる防腐剤が適量配合される。

また、その他の添加剤として、使用感を改善するため、タルク、シリコンパウダー、ナイロンパウダー等の粉末、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、3-メチル-1,3-ブタジオール等の保湿剤、及びエタノール、イソブロバノール等を配合することができる。噴射剤としては、液化天然ガス、ローベンタン、イソベンタン、フロン11、フロン12、フロン142

b、フロン123、フロン134a、フロン124、フロン132b、フロン133a等のフロンガス、ジメチルエーテル、炭酸ガス等、エアゾール製剤に通常使用される噴射剤が用いられる。これらの噴射剤の配合量は、10~50重量%の範囲で製剤の圧力が1~8kg/cm²となるように配合される。

次に、本発明の泡状エアゾール製剤の製造方法について述べる。

本発明のエアゾール製剤を製造するには、まず有効成分に吸収促進剤を加え、溶解または分散し、界面活性剤、pH調節剤、精製水及びその他の添加剤を加えた後、バルブを付け密封し、噴射剤を圧入して製造する。上記の製造方法は1例にすぎず製造工程の順序は一部変更しても製造することは可能である。

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

実施例1

ケトプロフェン2gをクロタミトン3gに加え、70°に加熱して溶解した。これに1,3-ブチレングリコール1g、コレステロール1g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル2g、ジイソブロバノールアミン0.1g及び水60gを加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス17.6gを圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例2

ケトプロフェン1gをセバシン酸ジエチル5g、ハッカ油0.5gに加え、70°に加熱して溶解した。これに1,3-ブチレングリコール2g、セトステアリルアルコール1g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル1g、トリエタノールアミン0.1g及び水60gを加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス17.6gを圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例3

ケトプロフェン2g、l-メントール2gをアジピン酸ジイソブロピル5g、ハッカ油0.5gに加え、70°に加熱して溶解した。これに1,3-ブチレングリコール2g、コレステロール1g、タルク1g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル1g、ジイソブロバノールアミン0.2g及び精製水60gを加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス17.6gを圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例4

フェルビナク2g、l-メントール2gをクロタミトン2gに加え、70°に加熱して溶解した。これにプロピレングリコール2g、コレステロール1g、タルク1g、エタノール5g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル1g、ジイソブロバノールアミン1.0g及び精製水60gを加えて乳化した。これを耐

圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス 17.6 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例 5

ケトプロフェン 2 g をクロタミトン 2 g に加え、70°に加熱して溶解した。これにプロピレングリコール 2 g、コレステロール 1 g、スクワラン 2 g、タルク 1 g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル 2 g、ジイソプロバノールアミン 0.2 g、メチルバラベン 0.1 g 及び精製水 60 g を加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス／ジメチルエーテル (70/30 w/w %) 17.6 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例 6

ケトプロフェン 1 g をオレイルアルコール 2 g、セバシン酸ジエチル 5 g に加え、70°に加熱し

て溶解した。これにプロピレングリコール 2 g、コレステロール 1 g、カルボキシビニルポリマー 0.1 %、タルク 1 g、エタノール 5 g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル 1 g、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル 1 g、ジイソプロバノールアミン 0.2 g 及び精製水 60 g を加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス 17.6 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例 7

ケトプロフェン 2 g をクロタミトン 2 g に加え、70°に加熱して溶解した。これにプロピレングリコール 2 g、コレステロール 1 g、カルボキシビニルポリマー 0.1 %、タルク 1 g、エタノール 5 g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル 1 g、モノドデシルリシン酸エステル 1 g、ジイソプロバノールアミン 1.2 g 及び精製水 60 g を加えて乳化した。これ

を耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス 17.6 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例 8

インドメタシン 1 g をクロタミトン 3 g に加え、70°に加熱して溶解した。これに 1, 3-ブチレングリコール 2 g、コレステロール 1 g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル 1 g、及びトリエタノールアミン 0.08 g 及び精製水 60 g を加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス 17.6 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例 9

ロキソプロフェン 1 g をクロタミトン 3 g に加え、70°に加熱して溶解した。これに 1, 3-ブチレングリコール 2 g、コレステロール 1 g、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン

(8)セチルエーテル 1 g、及びトリエタノールアミン 0.08 g 及び精製水 60 g を加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化石油ガス 17.6 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

実施例 10

ケトプロフェン 2 g をクロタミトン 1 g に加え、70°に加熱して溶解した。これに 1, 3-ブチレングリコール 2 g、オレイルアルコール 2 g、コレステロール 0.1 g、ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル 3 g 及び精製水 49.9 g を加えて乳化した。これを耐圧容器に入れバルブを付け密封した後、液化天然ガス 23.2 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

参考例 1

インドメタシン 0.75 g をアジピン酸ジイソプロピル 3 g、モノラウリン酸ポリエチレングリコール 5 g、エタノール 10 g、イソプロバノール

10 g、マクロゴール 400 5 g の混合液に溶解し、次にジブチルヒドロキシトルエン 0.1 g を加え溶解する。次いで、ジイソプロパノールアミン 0.2 g を溶解した精製水 23 g を加え、混合した。次に、これを耐圧容器に入れ、バルブを付け密封した後、液化石油ガス 10 g、ジメチルエーテル 15 g を圧入し、消炎鎮痛泡状エアゾール製剤を得た。

試験例 1

実施例 1 及び参考例 1 のエアゾール製剤について鼻粘膜への刺激性を検討した。

健康成人男子 20 名に、実施例 1 及び参考例 1 のエアゾール製剤を上腕部に噴霧させ、その時の鼻粘膜への刺激性を調べた。結果を表 1 に示す。

表 1 エアゾール製剤の粘膜刺激性試験

	粘膜の刺激を訴えた者
実施例 1 のエアゾール製剤	なし
参考例 1 のエアゾール製剤	15 人

表 1 の結果からわかるように、本発明のエアゾール製剤は参考例のエアゾール製剤に比べ、内容物の飛散がないため、鼻粘膜への刺激性がみられなかった。

(5) 発明の効果

本発明で得られる酸性の消炎鎮痛化合物を有効成分として含有する泡状エアゾール製剤は、噴射した時、きめ細かい泡となり、はじけないため有効成分による鼻粘膜への刺激がなく安全性の高い点から優れている。また、吸収促進剤が配合されているため、薬物の経皮吸収性がよく薬効的にも優れている。更に、べとつきがなく、泡が速破性であるため使用感がよく、整形領域の製剤として適している。

以上のことから本発明の泡状エアゾール製剤は、筋肉痛、腰痛、関節痛、打撲、捻挫、腱鞘炎等の炎症性疾患の治療薬として産業上有用である。

特許出願人 久光製薬株式会社
代表者 中富博隆

